



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br><b>A61K 31/135, 9/70, 47/30</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO98/13035</b><br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1998年4月2日(02.04.98)   |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP97/03412<br><br><b>(22) 国際出願日</b><br>1997年9月25日(25.09.97)<br><br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平8/254293                      1996年9月26日(26.09.96)                      JP<br><br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>日東電工株式会社(NITTO DENKO CORPORATION)[JP/JP]<br>〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 Osaka, (JP)<br>北陸製薬株式会社(HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP)<br>〒911 福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui, (JP)<br><br><b>(72) 発明者 ; および</b><br><b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b><br>仲野善久(NAKANO, Yoshihisa)[JP/JP]<br>山本啓二(YAMAMOTO, Keiji)[JP/JP]<br>中川武明(NAKAGAWA, Takeaki)[JP/JP]<br>堀 光彦(HORI, Mitsuhiro)[JP/JP]<br>大塚三郎(OTSUKA, Saburo)[JP/JP]<br>〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号<br>日東電工株式会社内 Osaka, (JP)  |           | <b>(74) 代理人</b><br>弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)<br>〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル)<br>Osaka, (JP)<br><br><b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54) Title: PERCUTANEOUS PREPARATIONS</b><br><br><b>(54) 発明の名称</b> 経皮吸収型製剤<br><br><b>(57) Abstract</b><br>Percutaneous preparations composed of a support and a plaster layer located on one face thereof and containing 2-tert-butylamino-1-(2-chloro-4-hydroxy-phenyl)ethan-1-ol or its pharmacologically acceptable salt and a pressure-sensitive adhesive, wherein the adhesive is an acrylic polymer substantially free from carboxy or comprises a material containing at least one high-molecular-weight rubber component with an average molecular weight of from 300,000 to 2,500,000 and at least one additive selected from among C <sub>12-18</sub> fatty acid esters, C <sub>8-10</sub> fatty acid monoglycerides and C <sub>6-10</sub> dibasic acid esters. These percutaneous preparations are excellent in percutaneous drug-absorption properties, can give long-lasting drug effects with little side effect and, therefore, are useful in the prevention and treatment of threatened abortion, premature birth, urination disorders such as urinary incontinence, etc. |           |   |

## (57) 要約

本発明は、2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩および粘着剤を含有してなる膏体層が支持体の片面に設けられてなり、該粘着剤がカルボキシル基を実質的に含まないアクリル系重合体であるか、または該粘着剤が少なくとも一種の平均分子量 300,000~2,500,000 の高分子量ゴム成分含有物と、炭素数 12~18 の脂肪酸のエステル、炭素数 8~10 の脂肪酸のモノグリセリドおよび炭素数 6~10 の二塩基酸のエステルから選ばれる少なくとも一種の添加剤からなる経皮吸収型製剤に関する。本発明の経皮吸収型製剤は、該薬物の経皮吸収性に優れ、その効果が長時間持続し得、副作用の少ない、切迫流・早産あるいは尿失禁等の排尿障害等の予防、治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

|    |              |    |             |    |          |    |            |
|----|--------------|----|-------------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア        | ES | スペイン        | LK | スリランカ    | SE | スウェーデン     |
| AM | アルメニア        | FI | フィンランド      | LR | リベリア     | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FR | フランス        | LS | レソト      | SI | スロヴェニア共和国  |
| AU | オーストラリア      | GA | ガボン         | LT | リトアニア    | SK | スロヴァキア共和国  |
| AZ | アゼルバイジャン     | GB | 英国          | LU | ルクセンブルグ  | SL | シエラレオネ     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア        | LV | ラトヴィア    | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ         | MC | モナコ      | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア        | MD | モルドヴァ共和国 | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GN | ギニア         | MG | マダガスカル   | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GW | ギニアビサウ      | MK | マケドニア共和国 | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ        |    | ラヴィア共和国  | TM | トルクメニスタン   |
| BR | ブラジル         | HU | ハンガリー       | ML | マリ       | TR | トルコ        |
| BY | ベラルーシ        | ID | インドネシア      | MN | モンゴル     | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ          | IE | アイルランド      | MR | モーリタニア   | UA | ウクライナ      |
| CC | 中央アフリカ共和国    | IL | イスラエル       | MW | マラウイ     | UG | ウガンダ       |
| CG | コンゴ          | IS | アイスランド      | MX | メキシコ     | US | 米国         |
| CH | スイス          | IT | イタリア        | NE | ニジェール    | UZ | ウズベキスタン    |
| CI | コート・ジボアール    | JP | 日本          | NL | オランダ     | VN | ヴェトナム      |
| CM | カメルーン        | KE | ケニア         | NO | ノルウェー    | YU | ユーゴスラビア    |
| CN | 中国           | KG | キルギスタン      | NZ | ニュージーランド | ZW | ジンバブエ      |
| CU | キューバ         | KR | 朝鮮民主主義人民共和国 | PL | ポーランド    |    |            |
| CZ | チェコ共和国       | KZ | カザフスタン      | PT | ポルトガル    |    |            |
| DE | ドイツ          | LC | セントルシア      | RO | ルーマニア    |    |            |
| DK | デンマーク        | LI | リヒテンシュタイン   | RU | ロシア連邦    |    |            |
| EE | エストニア        |    |             | SD | スーダン     |    |            |

明細書  
経皮吸収型製剤  
技術分野

本発明は、2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩（以下、本化合物という）を経皮的に投与するための経皮吸収型製剤に関し、さらに皮膚面に貼付した場合に、皮膚接着性に優れると共に、本化合物の有効血中濃度が長時間持続し得る経皮吸収型製剤に関する。

背景技術

本化合物は、優れたアドレナリン性 $\beta_2$ -受容体刺激作用を有する化合物であり、切迫流・早産あるいは尿失禁等の排尿障害等の予防、治療に有用であることが知られている（特公平7-119189号公報）。

従来、切迫流・早産の治療においては、黄体ホルモン製剤や、 $\beta_2$ -受容体刺激剤であるリトドリン等が用いられてきたが、いずれも剤型は注射剤または経口剤であり、効果の持続性や副作用および患者のコンプライアンスの面で改善の余地があるものと考えられている。また、尿失禁、夜間遺尿症等の排尿障害の治療においては、従来よりオキシブチニン、フラボキサート等の平滑筋弛緩剤、抗コリン剤が用いられてきているが、これら薬剤に特有の副作用の問題が十分克服されているとはいえない。また、これら排尿障害の患者層は老人、小児に偏っていることから、嚥下力の低下、飲みやすさを改良し、患者のコンプライアンスを考慮した製剤的な改善が求められている。近年、効果の持続性や副作用の低減を図るために各種薬物の経皮吸収型製剤化の研究開発が活発に行われているが、皮膚のバリアー機能のために薬物の経皮吸収性は概して低く、実用的な貼付面積で必要量の薬物を皮膚から吸収させることは極めて困難である。

発明の開示

本発明の目的は、優れたアドレナリン性 $\beta_2$ -受容体刺激作用を有する化合物である本化合物を用い、本化合物の皮膚透過性に優れ、効果が持続的で副作用の

少ない、切迫流・早産あるいは排尿障害等の予防、治療に有用な経皮吸収型製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、特定のアクリル系重合体、または高分子量ゴム成分含有物と特定の添加剤からなる粘着剤に、本化合物を配合してなる膏体層を支持体の片面に設けてなる経皮吸収型製剤において、良好な本化合物の経皮吸収性が得られ、その効果が長時間持続し、また経皮吸収型の製剤にすることによって、急激な血中濃度の上昇に伴う、振戦、心悸亢進等の副作用が少なくなることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

- ①本化合物および粘着剤を含有してなる膏体層が支持体の片面に設けられてなり、該粘着剤がカルボキシル基を実質的に含まないアクリル系重合体であるか、または該粘着剤が少なくとも一種の平均分子量 300,000～2,500,000 の高分子量ゴム成分含有物と、炭素数 12～18 の脂肪酸のエステル、炭素数 8～10 の脂肪酸のモノグリセリドおよび炭素数 6～10 の二塩基酸のエステルから選ばれる少なくとも一種の添加剤からなることを特徴とする経皮吸収型製剤。
- ②アクリル系重合体が、アクリル酸 2-エチルヘキシルと、アクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸 2-メトキシエチル、酢酸ビニル、ビニルピロリドンから選ばれる少なくとも一種とからなる共重合体である①記載の経皮吸収型製剤。
- ③高分子量ゴム成分含有物が、平均分子量 500～4,000 の低分子量ポリイソブチレンまたはポリブテン、および／または平均分子量 10,000～200,000 の中分子量ポリイソブチレンと、平均分子量 300,000～2,500,000 の高分子量ポリイソブチレンとからなる混合物である①記載の経皮吸収型製剤。
- ④ 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール of 薬理学的に許容しうる塩が、2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール of 酒石酸塩ま

たは 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール炭素数 8~18 の脂肪酸塩である①記載の経皮吸収型製剤。

⑤ 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール炭素数 8~18 の脂肪酸塩が、カプリル酸塩、2-オクテン酸塩、カプリン酸塩、ウンデシレン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、リノール酸塩およびセバシン酸塩からなる群より選ばれる脂肪酸塩である④記載の経皮吸収型製剤。

⑥ 膏体層中にさらに塩基性 pH 調節剤を含有する①記載の経皮吸収型製剤。

⑦ 切迫流・早産治療剤である①記載の経皮吸収型製剤。

⑧ 排尿障害治療剤である①記載の経皮吸収型製剤。

⑨ 医薬的に有効量の①記載の 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩を患者に経皮的に投与することからなる切迫流・早産の治療方法。

⑩ 医薬的に有効量の①記載の 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩を患者に経皮的に投与することからなる排尿障害の治療方法。

⑪ 切迫流・早産の治療用経皮吸収型製剤の製造のための①記載の 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩の使用。

⑫ 排尿障害の治療用経皮吸収型製剤の製造のための①記載の 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩の使用。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は本化合物の累積透過量の経時変化を示すグラフである。

図 2 は本化合物の累積透過量の経時変化を示すグラフである。

#### 発明の詳細な説明

本発明に用いられる粘着剤の一つであるアクリル系重合体は、カルボキシル基

を含まないので本化合物と反応せず、薬物の放出性に優れると共に安定性にも優れ、さらに良好な持続性を与える等の特性を示す。

ここで、カルボキシル基を実質的に含まないアクリル系重合体とは、アクリル酸やメタクリル酸等のカルボキシル基の修飾された単量体を用いて重合されてなるアクリル系重合体をいう。

当該アクリル系重合体としては、例えばアクリル酸アルキルエステルまたはメタクリル酸アルキルエステルの単独重合体、或いはこれらの共重合体が挙げられる。

ここで、アクリル酸アルキルエステルまたはメタクリル酸アルキルエステルにおけるアルキルとは、炭素数1～18個の直鎖または分岐鎖状アルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、イソノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル等が挙げられる。好ましくは炭素数4～12個の直鎖または分岐鎖状アルキルである。

また、本発明に用いられるアクリル系重合体として、上記アクリル酸アルキルエステルおよび/またはメタクリル酸アルキルエステルと、次に示す単量体の1種または2種以上との共重合体も好適に使用することができる。

該単量体としては、アクリル酸ヒドロキシ低級アルキルエステル（例えば、アクリル酸ヒドロキシメチル、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、アクリル酸ヒドロキシブチル）、アクリルアミド、アクリルアミド誘導体（例えば、ジメチルアクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-メチロールアクリルアミド、N-メチロールプロパンアクリルアミド）、アクリル酸アミノアルキルエステル（例えば、アクリル酸アミノエチルエステル）、アクリル酸アルキルアミノアルキルエステル（例えば、アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステル）、アクリル酸アルコキシアリルエステル（例えば、アクリル酸メトキシエチルエステル、

アクリル酸エトキシエチルエステル)、アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、アクリル酸とメトキシジエチレングリコールとのエステル、アクリル酸とメトキシポリエチレングリコールとのエステル、アクリル酸とメトキシポリプロピレングリコールとのエステル、メタクリル酸ヒドロキシ低級アルキルエステル(例えば、メタクリル酸ヒドロキシメチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸ヒドロキシブチル)、メタクリルアミド、メタクリルアミド誘導体(例えば、ジメチルメタクリルアミド、N-ブチルメタクリルアミド、N-メチロールメタクリルアミド、N-メチロールプロパンメタクリルアミド)、メタクリル酸アミノアルキルエステル(例えば、メタクリル酸アミノエチルエステル)、メタクリル酸アルキルアミノアルキルエステル(例えば、メタクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、メタクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステル)、メタクリル酸アルコキシアルキルエステル(例えば、メタクリル酸メトキシエチルエステル、メタクリル酸エトキシエチルエステル)、メタクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、メタクリル酸とメトキシジエチレングリコールとのエステル、メタクリル酸とメトキシポリエチレングリコールとのエステル、メタクリル酸とメトキシポリプロピレングリコールとのエステル、メタクリロニトリル、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン、スチレン等が挙げられる。

当該アクリル系重合体として、アクリル酸アルキルエステルおよび/またはメタクリル酸アルキルエステルと、上記単量体とからなる共重合体を用いる場合は、アクリル酸アルキルエステルおよび/またはメタクリル酸アルキルエステル30～99.5重量%、好ましくは50～90重量%、上記単量体0.5～70重量%、好ましくは10～50重量%の割合で共重合させることが望ましい。

アクリル系重合体の特に好ましいものとしては、アクリル酸2-エチルヘキシ

ルと、アクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸２－メトキシエチル、酢酸ビニル、ビニルピロリドンから選ばれる少なくとも１種とからなる共重合体が例示される。

より具体的には、アクリル酸２－エチルヘキシル７０～９５重量％とアクリル酸ヒドロキシエチル５～３０重量％からなる共重合体や、アクリル酸２－エチルヘキシル６０～９０重量％とメタクリル酸メチル１０～４０重量％からなる共重合体や、アクリル酸２－エチルヘキシル３０～７０重量％、アクリル酸２－メトキシエチル１０～５０重量％および酢酸ビニル１０～５０重量％からなる共重合体や、アクリル酸２－エチルヘキシル５０～９０重量％とビニルピロリドン１０～５０重量％からなる共重合体や、アクリル酸２－エチルヘキシル３０～８０重量％、メタクリル酸メチル１０～４０重量％およびアクリル酸２－メトキシエチル３～３０重量％からなる共重合体等が挙げられる。

本発明に用いられるもう一つの粘着剤である高分子量ゴム成分含有物は、平均分子量３００，０００～２，５００，０００の高分子量ゴム成分を含んでなり、本化合物の放出性、安定性に悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されない。

該高分子量ゴム成分は、粘着剤に皮膚接着に適した凝集力を付与するための必須成分であり、高分子量ゴム成分含有物中１０重量％以上含まれていることが好ましく、より好ましくは２０重量％以上である。該成分が含まれない場合には、貼付時の製剤周辺からの糊はみ出しや、剝離除去時の皮膚面への糊残りを生ずる可能性が大きくなる。

当該高分子量ゴム成分含有物には、適度な粘着性を付与するために、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン－インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン－フェニル樹脂、キシレン樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂等の粘着付与剤が配合されていてもよい。

本発明の粘着剤に用いられる高分子量ゴム成分含有物に含まれる高分子量ゴム成分として、具体的にはポリイソブチレン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体（ＳＩＳ）、スチレン－ブタ



ジエンスチレンブロック共重合体（SBS）等が挙げられ、これらは一種または二種以上の混合物として使用することができる。

これらのうち、薬物との相互作用、放出性等の点からポリイソブチレンを粘着剤成分として用いることが好ましく、その場合には必須成分として平均分子量 300,000～2,500,000 の高分子量ポリイソブチレンを含有し、さらに平均分子量 10,000～200,000 の中分子量ポリイソブチレンおよび／または平均分子量 500～4,000 の低分子量ポリイソブチレンまたはポリブテンを含むことが好ましい。ここで、高分子量ポリイソブチレンを 10～80 重量％、好ましくは 20～70 重量％、中分子量ポリイソブチレンを 0～90 重量％、好ましくは 10～80 重量％、低分子量ポリイソブチレンまたはポリブテンを 0～80 重量％、好ましくは 10～60 重量％の範囲で配合することが望ましい。

本発明において平均分子量とは、Flory の粘度式から計算される粘度平均分子量である。

本発明において、粘着剤として高分子量ゴム成分含有物を使用する場合には、膏体層中での本化合物の拡散を助け、良好な放出性を得るために、また皮膚に対する適度な粘着力を得るために、粘着剤との相溶性に優れ、本化合物を十分に溶解し、経時的に粘着剤成分と添加剤との分離（ブルーミング）を生ぜしめず、粘着特性や放出性に悪影響を及ぼさない添加剤、即ち炭素数 12～18 の脂肪酸のエステル、炭素数 8～10 の脂肪酸のモノグリセリドおよび炭素数 6～10 の二塩基酸のエステルから選ばれる少なくとも一種の添加剤を配合する必要がある。

脂肪酸のエステルとして、具体的にはラウリン酸（C<sub>12</sub>）ヘキシル、ミリスチン酸（C<sub>14</sub>）イソプロピル、パルミチン酸（C<sub>16</sub>）イソプロピル等の C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub> 脂肪酸の C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキルとのエステル等が挙げられる。

脂肪酸のモノグリセリドとして、具体的にはカプリル酸（C<sub>8</sub>）モノグリセリド、カプリン酸（C<sub>10</sub>）モノグリセリド等の C<sub>8</sub>～C<sub>10</sub> 脂肪酸のモノグリセリド等が挙げられる。

二塩基酸のエステルとして、具体的にはアジピン酸 ( $C_6$ ) ジイソプロピル、アジピン酸ジオクチル、セバシン酸 ( $C_{10}$ ) ジエチル等の  $C_6 \sim C_{10}$  二塩基酸のジ ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルとのエステル等が挙げられる。

$C_1 \sim C_{10}$  アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、イソノニル、デシル等が挙げられる。

中でも、脂肪酸エステルであるミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸モノグリセリドであるカプリル酸モノグリセリド、二塩基酸エステルであるアジピン酸ジオクチルが好ましく、より好ましくはミリスチン酸イソプロピルが用いられる。

該添加剤は、膏体層中 5 ～ 50 重量%、好ましくは 10 ～ 40 重量%、より好ましくは 20 ～ 40 重量%の範囲で配合されることが望ましい。添加剤の配合量が 5 重量%に満たない場合は、十分な本化合物の経皮吸収性が得られなくなる傾向があり、50 重量%を越えると、膏体層の凝集力が低下し、貼付時に皮膚面への糊残り等が生じ易くなる傾向がある。

本発明において、膏体層中に含有される本化合物は、分子中に不斉炭素を有し、(－) 体と (+) 体の二種類の光学異性体が存在するが、本発明においては薬理活性を有する (－) 体と (±) 体が好適に使用される。該化合物は、自体既知の方法で製造することができる。

また、薬理学的に許容しうる塩の態様としての本化合物としては、常法によって製造することができる酸付加塩またはアルカリ付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との無機酸塩、あるいは酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マンデル酸、10-カンファスルホン酸、酒石酸、コハク酸等との有機酸塩が挙げられる。アルカリ付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム等との塩が挙げられる。

さらに他の有機酸塩としては、本化合物の親油性を高めた特定の脂肪酸塩を用いることができる。このような脂肪酸としては、経皮吸収に適した親油性を有す

る点および経皮吸収に適した分子の大きさを有する等の点から、炭素数 8 ～ 18 のものが好ましく、具体的には、カプリル酸、2-オクテン酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、セバシン酸等が挙げられる。

また、本化合物の配合量は、通常、膏体層中 1 ～ 30 重量%、好ましくは 3 ～ 20 重量%、より好ましくは 5 ～ 10 重量%である。

配合量が 1 重量%未満であると、治療に必要な本化合物の血中濃度を得ることが困難となり易く、30 重量%を越えると、粘着性が低下して皮膚への貼付が困難となり易い傾向がある。

以上の構成からなる膏体層の厚みは、皮膚への長時間の貼付に耐え、剝離除去時の皮膚面への糊残りを生じ難くするために、20 ～ 100  $\mu\text{m}$  が好ましく、20 ～ 50  $\mu\text{m}$  がより好ましい。

該膏体層には、必要に応じて、クエン酸、乳酸、グルコン酸、トリエタノールアミン、トリスプロパノールアミン、エチレンジアミン、トリエチルアミン、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の pH 調節剤、溶解補助剤、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤に代表される安定化剤、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、酸化亜鉛、含水二酸化ケイ素等の充填剤などの各種公知の添加剤が配合されていてもよい。

さらにトリエタノールアミン、トリスプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等の塩基性 pH 調節剤を配合することによって、塩の態様である本化合物が膏体層中で塩が遊離して塩基の態様である本化合物となり、親油性が高まって、良好な経皮吸収性を得ることもできる。

配合する塩基性 pH 調節剤は、塩基の態様である本化合物に付加した酸を中和するのに必要な量（等量）を加えることが好ましい。配合する量が等量より少ない場合には、良好な経皮吸収性が得られない場合があり、逆に配合する量が等量より多い場合には、膏体層が塩基性となり、経皮吸収型製剤を皮膚に貼付する際

に、皮膚刺激を発現するおそれがある。

本発明の経皮吸収型製剤に用いられる支持体としては、その片面に本化合物を含有する膏体層を形成、支持できるものであれば特に限定されないが、通常は実質的に本化合物および添加剤が支持体中を通して背面から失われて含量低下や効力低下を起こさないもの、すなわちこれら成分が不透過性の材質からなるものが用いられ、特に皮膚面に貼付した時に著しい違和感を生じない程度に皮膚面の動きに追従できる柔軟性を有するものが好ましい。

具体的には、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ酢酸ビニル、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ナイロン等のポリアミド、酢酸セルロース、エチルセルロース、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、アイオノマー樹脂等のプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔等の金属箔、不織布、布、紙等からなる単層フィルム、またはこれらの積層フィルム等を用いることができる。

このような支持体の厚みは、通常5～500 $\mu$ m、好ましくは5～200 $\mu$ mの範囲である。

また、これらの支持体は、膏体層との密着性、投錨性を向上させるために、膏体層が積層される面にコロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理等を施すことが好ましい。

本発明の経皮吸収型製剤の製造方法は特に限定されず、例えば本化合物および粘着剤を溶媒に溶解または分散させ、得られた溶液または分散液を支持体の片面に塗布し、乾燥して膏体層を支持体の表面に形成させる方法などが挙げられる。また、上記の溶液または分散液を保護用の離型ライナー上に塗布し、乾燥して離型ライナー上に膏体層を形成させ、その後に支持体を膏体層に接着させることによっても製造することができる。

本発明の経皮吸収型製剤は、製造、運搬または保存中に膏体層が、いたずらに

器具、容器などに接着することを防止するために、また製剤の劣化を防止するために、皮膚面への貼付の直前までは膏体層の露出面を、離型ライナーにて被覆、保護することが望ましい。そして使用時にこれを剝離して、膏体層の面を露出させ、皮膚に貼付して投与する。

離型ライナーとしては、使用時に膏体層から容易に剝離されるものであれば特に限定されず、例えば膏体層と接触する面にシリコン樹脂、フッ素樹脂等を塗布することによって剝離処理が施された、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレンテレフタレート等のフィルム、上質紙、グラシン紙等の紙、あるいは上質紙またはグラシン紙等とポリオレフィンとのラミネートフィルムなどが用いられる。

該離型ライナーの厚みは、通常10～200 $\mu$ m、好ましくは50～100 $\mu$ mである。

切迫流・早産や排尿障害等の予防、治療における本発明の経皮吸収型製剤の投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常、成人に対して一回当たり本化合物0.1～500mgを含有した当該製剤を、皮膚1～100cm<sup>2</sup>に、1日に1回～7日に1回程度貼付する。

#### 実施例

以下に本発明の実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下において部および％とは、重量部および重量％をそれぞれ意味する。

#### 製造例

本発明の経皮吸収型製剤の含有成分である2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール<sup>1</sup>の脂肪酸塩は、常法により製造でき、以下のような特性を有する。

(1) (一) - 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール・オレイン酸塩

性状：無色プリズム晶 (AcOEt)

融点：83～85℃

施光度： $[\alpha]^{20}_D - 37.4^\circ$  ( $c=1.0$ , MeOH)

(2) (一) - 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オール・カプリル酸塩

性状：無色針状晶 (AcOEt)

融点： $128 \sim 130^\circ\text{C}$

施光度： $[\alpha]^{20}_D - 50.1^\circ$  ( $c=1.0$ , MeOH)

(3) 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オール・ウンデシレン酸塩

性状：無色プリズム晶 (MeOH)

融点： $173 \sim 176^\circ\text{C}$

(4) 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オール・ミリスチン酸塩

性状：無色プリズム晶 (MeOH)

融点： $149 \sim 151^\circ\text{C}$

#### 実施例 1

アクリル酸 2 - エチルヘキシル 45 部、アクリル酸 2 - メトキシエチル 25 部および酢酸ビニル 30 部を、不活性ガス雰囲気下、酢酸エチル中で重合させて、カルボキシ基を含まないアクリル系粘着剤溶液を調製した。この溶液に、(一) 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オールを、膏体層中への配合量が 10 % になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚みが  $40 \mu\text{m}$  となるように塗布、乾燥して膏体層を形成した。次に、支持体 (厚み  $12 \mu\text{m}$  のポリエステルフィルム) に膏体層を貼り合わせ、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 2

(一) - 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オール (膏体層中への配合量 10 %) の代わりに、(±) - 2 - tert - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エ

タン-1-オール（膏体層中への配合量30%）を用いた以外は実施例1と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例3

実施例1で得られたアクリル系粘着剤溶液に、（-）-2-tert-ブチルアミノ-1-（2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）エタン-1-オール・酒石酸塩および塩基性pH調節剤としてトリエタノールアミンを、膏体層中への配合量がそれぞれ10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、実施例1と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例4

アクリル酸2-エチルヘキシル90部およびアクリル酸ヒドロキシエチル10部を、不活性ガス雰囲気下、酢酸エチル中で重合させて、カルボキシル基を含まないアクリル系粘着剤溶液を調製した。この溶液に、（-）-2-tert-ブチルアミノ-1-（2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）エタン-1-オールを、膏体層中への配合量が10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚みが40 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥して膏体層を形成した。次に、支持体（厚み12 $\mu$ mのポリエステルフィルム）に膏体層を貼り合わせ、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例5

アクリル酸2-エチルヘキシル75部およびビニルピロリドン25部を、不活性ガス雰囲気下、酢酸エチル中で重合させて、カルボキシル基を含まないアクリル系粘着剤溶液を調製した。この溶液に、（-）-2-tert-ブチルアミノ-1-（2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）エタン-1-オールを、膏体層中への配合量が10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚みが40 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥して膏体層を形成した。次に、支持体（厚み12 $\mu$ mのポリエステルフィルム）に膏体層を貼り合わせ、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例6

アクリル酸 2-エチルヘキシル 70 部およびメタクリル酸メチル 30 部を、不活性ガス雰囲気下、酢酸エチル中で重合させて、カルボキシル基を含まないアクリル系粘着剤溶液を調製した。この溶液に、(ー)-2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールを、膏体層中への配合量が 10% になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚みが 40  $\mu\text{m}$  となるように塗布、乾燥して膏体層を形成した。次に、支持体（厚み 12  $\mu\text{m}$  のポリエステルフィルム）に膏体層を貼り合わせ、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 比較例 1

実施例 1 のアクリル系粘着剤溶液の代わりに、アクリル酸 2-エチルヘキシル 95 部およびアクリル酸 5 部を、不活性ガス雰囲気下、酢酸エチル中で重合させて得られた、カルボキシル基を含むアクリル系粘着剤溶液を用いた以外は実施例 1 と同様にして経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 7

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 2,100,000、VISTANEX MML-140、エクソン化学社製）50 部、中分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 60,000、HIMOL 6H、日本石油化学社製）30 部および脂環族系石油樹脂（軟化点 100  $^{\circ}\text{C}$ 、アルコン P-100、荒川化学社製）20 部をヘキサンに溶解して、高分子量ゴム成分含有物溶液を調製した。この溶液に、(ー)-2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールおよび添加剤としてミリスチン酸イソプロピル（脂肪酸エステル）を、膏体層中への配合量がそれぞれ 10% および 40% になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚みが 40  $\mu\text{m}$  となるように塗布、乾燥して膏体層を形成した。次に、支持体（目付量 8  $\text{g}/\text{m}^2$  のポリエステル製不織布と厚み 6  $\mu\text{m}$  のポリエステルフィルムの積層フィルム）の不織布側に膏体層を貼り合わせ、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 8



実施例 7 で得られた高分子量ゴム成分含有物溶液に、(一) - 2 - t e r t - ブチルアミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オール・酒石酸塩、添加剤としてミリスチン酸イソプロピル（脂肪酸エステル）および pH 調節剤としてトリエタノールアミンを、膏体層中への配合量がそれぞれ 10 %、40 % および 10 % になるように添加、混合して十分に攪拌した後、実施例 7 と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 9

実施例 7 の高分子量ゴム成分含有物溶液の代わりに、高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 990,000、VISTANEX MML-80、エクソン化学社製）37.5 部、中分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 40,000、HIMOL 4H、日本石油化学社製）12.5 部および低分子量ポリブテン（粘度平均分子量 1,260、HV-300、日本石油化学社製）50 部をヘキサンに溶解して得られた高分子量ゴム成分含有物溶液を用い、実施例 7 の添加剤の代わりに、ミリスチン酸イソプロピル（脂肪酸エステル）とカプリル酸モノグリセリド（脂肪酸モノグリセリド）の等量混合物（膏体層中への配合量 30 %）を用いた以外は実施例 7 と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 10

実施例 7 の高分子量ゴム成分含有物溶液の代わりに、スチレン - ブタジエン - スチレンブロック共重合体（SBS）（スチレン / ブタジエン = 30 / 70（重量比）、粘度平均分子量 300,000、Cariflex TR-1101、シェル化学社製）80 部および脂環族系石油樹脂（軟化点 105℃、エスコレッツ 5300、エクソン化学社製）20 部をトルエンに溶解して得られた高分子量ゴム成分含有物溶液を用い、実施例 7 の添加剤の代わりに、アジピン酸ジオクチル（二塩基酸エステル、膏体層中への配合量 40 %）を用いた以外は実施例 7 と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例 11

実施例 1 で得られたアクリル系粘着剤溶液に、(一) - 2 - t e r t - ブチル

アミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール・オレイン酸塩を、膏体層中への配合量が10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、実施例1と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例12

実施例7で得られた高分子量ゴム成分含有物溶液に、(-)-2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール・カプリル酸塩を、膏体層中への配合量が10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、実施例7と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 実施例13

実施例7で得られた高分子量ゴム成分含有物溶液に、(-)-2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オール・酒石酸塩、添加剤としてミリスチン酸イソプロピル(脂肪酸エステル)および塩基性pH調節剤として水酸化ナトリウム(エタノール溶液として添加)を、膏体層中への配合量がそれぞれ10%、40%および2%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、実施例7と同様にして本発明の経皮吸収型製剤を得た。

#### 比較例2

添加剤(ミリスチン酸イソプロピル)を添加しないこと以外は、実施例7と同様にして経皮吸収型製剤を得た。

#### 比較例3

中分子量ポリイソブチレン(粘度平均分子量60,000、HIMOL 6H、日本石油化学社製)80部および脂環族系石油樹脂(軟化点100℃、アルコンP-100、荒川化学社製)20部をヘキサンに溶解して得られた高分子量ゴム成分を含有しない溶液を用いた以外は実施例7と同様にして経皮吸収型製剤を得た。

#### 実験例1

実施例1~13および比較例1~2で得られた経皮吸収型製剤(表1および表2に膏体層の組成を示す)を6mmφに打ち抜き、直径16mmの脱皮ヘビ皮の中央に貼りつけ、透過試験用装置(Automatic Flow Thru Diffusion Cell Appar

atus, Vangard International Inc. 製) にセットし、レセプター側にある水への本化合物の透過量を液体クロマトグラフ法にて測定した。この結果を、本化合物の累積透過量の経時変化として、図 1 および図 2 に示す。

表 1

|                 | 実施例 1       | 実施例 2       | 実施例 3                   | 実施例 4          | 実施例 5       | 実施例 6       | 実施例 11           | 比較例 1       |
|-----------------|-------------|-------------|-------------------------|----------------|-------------|-------------|------------------|-------------|
| アクリル酸 2-エチルヘキシル | 4 5 部       | 4 5 部       | 4 5 部                   | 9 0 部<br>1 0 部 | 7 5 部       | 7 0 部       | 4 5 部            | 9 5 部       |
| アクリル酸 ヒドロキシエチル  |             |             |                         |                |             |             |                  |             |
| メタクリル 酸 メチル     |             |             |                         |                |             | 3 0 部       |                  |             |
| アクリル酸 2-メトキシエチル | 2 5 部       | 2 5 部       | 2 5 部                   |                |             |             | 2 5 部            |             |
| 酢酸 ビニル          | 3 0 部       | 3 0 部       | 3 0 部                   |                |             |             | 3 0 部            |             |
| ビニルピロリドン        |             |             |                         |                | 2 5 部       |             |                  | 5 部         |
| アクリル酸           |             |             |                         |                |             |             |                  |             |
| (一) 一本化合物       | 1 0 %<br>塩基 |             | 1 0 %<br>酒石酸塩           | 1 0 %<br>塩基    | 1 0 %<br>塩基 | 1 0 %<br>塩基 | 1 0 %<br>トリメチル酸塩 | 1 0 %<br>塩基 |
| (±) 一本化合物       |             | 3 0 %<br>塩基 |                         |                |             |             |                  |             |
| 塩基性 pH 調節剤      |             |             | 1 0 %<br>トリエタノール<br>アミン |                |             |             |                  |             |
| 酸残基             | なし          | なし          | なし                      | なし             | なし          | なし          | なし               | あり          |

表 2

|                   | 実施例 7                     | 実施例 8                     | 実施例 9                      | 実施例 10                | 実施例 12                    | 実施例 13                    | 比較例 2                     | 比較例 3                   |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 高分子量ゴム成分<br>平均分子量 | ポリイソブレン<br>2100000<br>50部 | ポリイソブレン<br>2100000<br>50部 | ポリイソブレン<br>990000<br>37.5部 | SBS<br>300000<br>80部  | ポリイソブレン<br>2100000<br>50部 | ポリイソブレン<br>2100000<br>50部 | ポリイソブレン<br>2100000<br>40部 |                         |
| 中分子量ゴム成分<br>平均分子量 | ポリイソブレン<br>60000<br>30部   | ポリイソブレン<br>60000<br>30部   | ポリイソブレン<br>60000<br>12.5部  |                       | ポリイソブレン<br>60000<br>30部   | ポリイソブレン<br>60000<br>30部   | ポリイソブレン<br>60000<br>40部   | ポリイソブレン<br>60000<br>80部 |
| 低分子量ゴム成分<br>平均分子量 |                           |                           | ポリテン<br>1260<br>50部        |                       |                           |                           |                           |                         |
| 添加剤               | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>40%   | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>40%   | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>15%    | アズビン酸<br>ジオクチル<br>40% | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>40%   | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>40%   | なし                        | ミリスチン酸<br>イソプロピル<br>40% |
| 粘着付与剤             | 20部                       | 20部                       |                            | 20部                   | 20部                       | 20部                       | 20部                       | 20部                     |
| (-)-本化合物          | 10%<br>塩基                 | 10%<br>酒石酸塩               | 10%<br>塩基                  | 10%<br>塩基             | 10%<br>カリウム塩              | 10%<br>酒石酸塩               | 10%<br>塩基                 | 10%<br>塩基               |
| 塩基性pH調節剤          |                           | 10%<br>トリエタノール<br>アミン     |                            |                       |                           | 2%<br>水酸化<br>ナトリウム        |                           |                         |

カルボキシル基を含むアクリル系粘着剤を用いた製剤（比較例 1）、および粘着剤としてゴム成分を用いて添加剤を含有しない製剤（比較例 2）においては皮膚透過性は極端に低かった。これに対して本発明の製剤では良好な皮膚透過性を示した。

#### 実験例 2

実施例 7～10、12～13 および比較例 2～3 で得られた経皮吸収型製剤を 20 mm 幅で 50 mm 長さ に切断し、予め除毛したウサギの背部に 6 時間貼付した後、180 度方向に 100 mm/分の速度で剥離して皮膚接着力を測定した。また、剥離後の皮膚面への糊残りについて目視にて評価を行った。この結果を表 3 に示す。

表 3

|        | 皮膚接着力 (g/20mm)<br>n=5 | 皮膚面への糊残り* |
|--------|-----------------------|-----------|
| 実施例 7  | 41                    | ○         |
| 実施例 8  | 32                    | ○         |
| 実施例 9  | 50                    | ○         |
| 実施例 10 | 58                    | △         |
| 実施例 12 | 42                    | ○         |
| 実施例 13 | 65                    | ○         |
| 比較例 2  | 12                    | ○         |
| 比較例 3  | 67                    | ×         |

\*：○；糊残りなし

△；一部糊残り有り

×；全面糊残り有り

添加剤を含有しない製剤（比較例 2）においては、皮膚接着力が弱く、また高分子ゴム成分を含有しない粘着剤を用いた製剤（比較例 3）においては、粘着剤の凝集破壊による皮膚面への糊残りが生じた。一方、本発明の製剤は、いずれも良好または実用上問題のない程度の皮膚接着力および皮膚面への糊残りであった。

### 発明の効果

本発明によれば、膏体層中に含有される本化合物が持続的に皮膚面に放出され血中に移行して、その有効血中濃度が長時間持続する。従って、本発明の製剤は、経皮吸収型製剤として、切迫流・早産あるいは尿失禁等の排尿障害等の予防、治療に有用である。

本出願は日本で出願された平成 8 年特許願第 2 5 4 2 9 3 号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含するものとする。

## 請求の範囲

1. 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩、および粘着剤を含有してなる膏体層および支持体を含む経皮吸収型製剤であって、該粘着剤がカルボキシル基を実質的に含まないアクリル系重合体であるか、または該粘着剤が少なくとも一種の平均分子量300,000~2,500,000の高分子量ゴム成分含有物と、炭素数12~18の脂肪酸のエステル、炭素数8~10の脂肪酸のモノグリセリドおよび炭素数6~10の二塩基酸のエステルから選ばれる少なくとも一種の添加剤からなることを特徴とする経皮吸収型製剤。

2. アクリル系重合体が、アクリル酸2-エチルヘキシルと、アクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸2-メトキシエチル、酢酸ビニル、ビニルピロリドンから選ばれる少なくとも一種とからなる共重合体である請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

3. 高分子量ゴム成分含有物が、平均分子量500~4,000の低分子量ポリイソブチレンまたはポリブテン、および/または平均分子量10,000~200,000の中分子量ポリイソブチレンと、平均分子量300,000~2,500,000の高分子量ポリイソブチレンとからなる混合物である請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

4. 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールの薬理学的に許容しうる塩が、2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールの酒石酸塩または2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールの炭素数8~18の脂肪酸塩である請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

5. 2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールの炭素数8~18の脂肪酸塩が、カプリル酸塩、2-オクテン酸塩、カプリン酸塩、ウンデシレン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、



パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、リノール酸塩およびセバシン酸塩からなる群より選ばれる脂肪酸塩である請求の範囲第4項記載の経皮吸収型製剤。

6. 膏体層中にさらに塩基性pH調節剤を含有する請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

7. 切迫流・早産治療剤である請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

8. 排尿障害治療剤である請求の範囲第1項記載の経皮吸収型製剤。

9. 医薬的に有効量の請求の範囲第1項記載の2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩を患者に経皮的に投与することからなる切迫流・早産の治療方法。

10. 医薬的に有効量の請求の範囲第1項記載の2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩を患者に経皮的に投与することからなる排尿障害の治療方法。

11. 切迫流・早産の治療用経皮吸収型製剤の製造のための請求の範囲第1項記載の2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩の使用。

12. 排尿障害の治療用経皮吸収型製剤の製造のための請求の範囲第1項記載の2-tert-ブチルアミノ-1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オールまたはその薬理学的に許容しうる塩の使用。

図 1

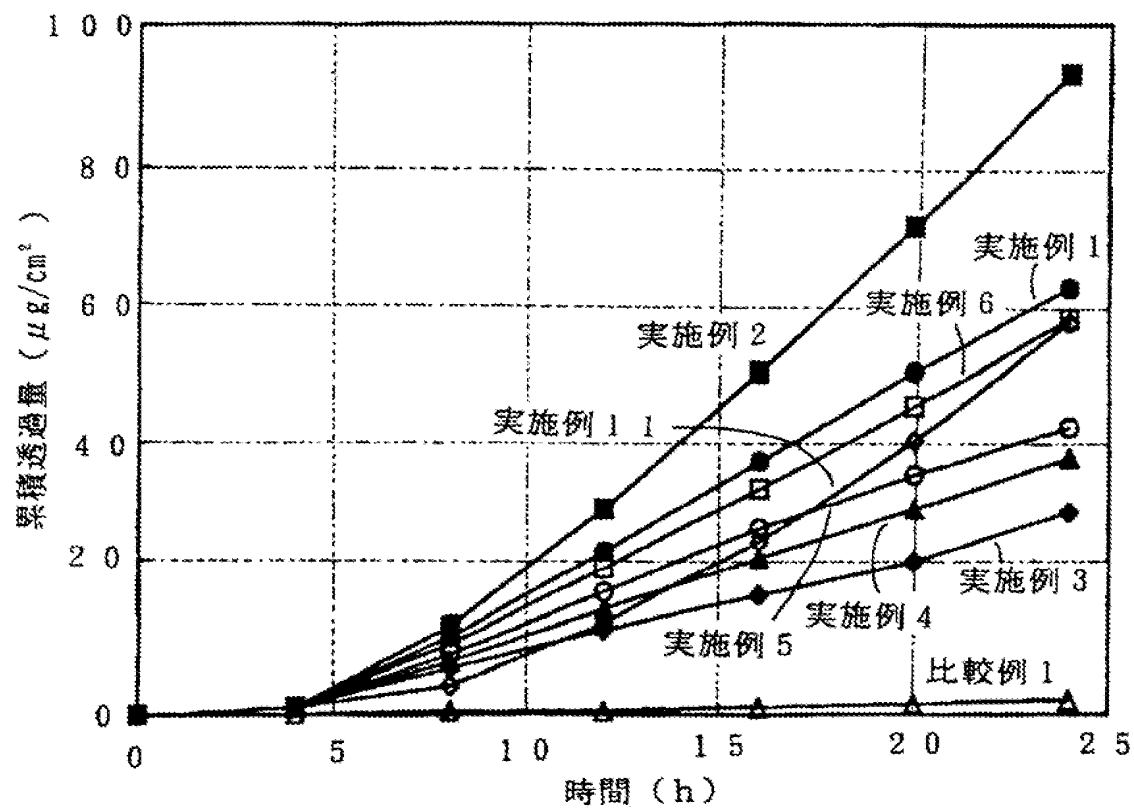
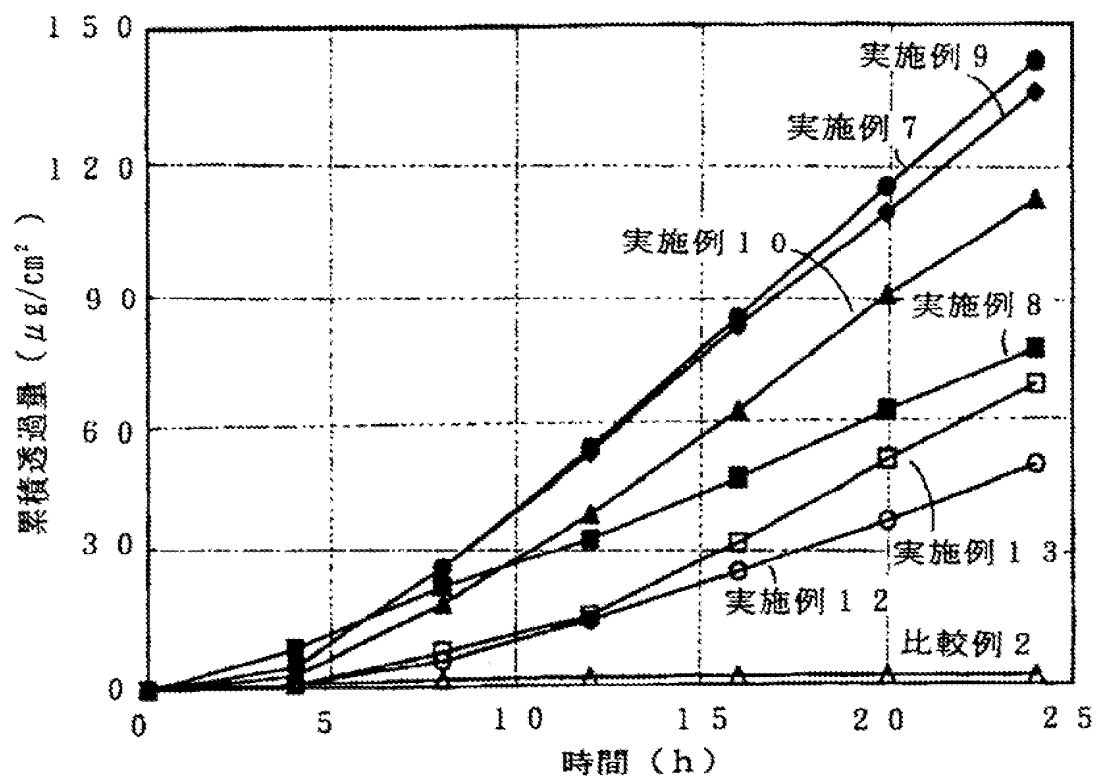


図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03412

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C16 A61K31/135, A61K9/70, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C16 A61K31/135, A61K9/70, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP, 7-69869, A (Nitto Denko Corp.),<br>March 14, 1995 (14. 03. 95),<br>Full text & JP, 7-69870, A & EP, 651984, A1 | 1-8, 11-12            |
| A         | JP, 63-104913, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.),<br>May 10, 1988 (10. 05. 88),<br>Full text (Family: none)            | 1-8, 11-12            |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 16, 1997 (16. 12. 97)

Date of mailing of the international search report

December 24, 1997 (24. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03412

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9 - 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9 and 10 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03412

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K31/135, A61K9/70, A61K47/30

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K31/135, A61K9/70, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | JP, 7-69869, A (日東電工株式会社)<br>14, 3月, 1995 (14, 03, 95), 公報全文<br>& JP, 7-69870, A & EP, 651984, A1 | 1-8, 11-12       |
| A               | JP, 63-104913, A (帝國製薬株式会社)<br>10, 5月, 1988 (10, 05, 88), 公報全文<br>(ファミリーなし)                       | 1-8, 11-12       |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 12. 97

国際調査報告の発送日

24.12.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙 二 印

4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲9及び10は、治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 是、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 是、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。